

PAT-NO: JP401193292A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 01193292 A

TITLE: INTERMEDIATE FOR PRODUCING
N-METHYL-11-AZA-10-DEOXO-10-DIHYDROERYTHROMYCIN A

PUBN-DATE: August 3, 1989

INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
BRIGHT, GENE M	N/A

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
PFIZER INC	N/A

APPL-NO: JP63317589

APPL-DATE: December 15, 1988

INT-CL (IPC): C07H017/08, A61K031/71

US-CL-CURRENT: 514/29, 536/7.2

ABSTRACT:

NEW MATERIAL: N-hydroxy-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinAN'-oxide.

USE: Intermediates for producing the dihydroerythromycin A which is an effective anti-bacterial agent against Gram-positive and negative bacteria.

PROCESS: The compound of formula II is allowed to react in a solvent such as chloroform in the presence of oxidant such as hydrogen peroxide at 18--25

COPYRIGHT: (C)1989,JPO

⑫ 公開特許公報(A) 平1-193292

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)8月3日

C 07 H 17/08

A-7417-4C

A 61 K 31/71

ADZ

審査請求 有 発明の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 N-メチル11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンA製造用中間体

⑯ 特 願 昭63-317589

⑰ 出 願 昭58(1983)7月19日

⑱ 特 願 昭58-131775の分割

優先権主張 ⑲ 1982年7月19日 ⑳ 米国(US) ㉑ 399401

㉒ 1982年11月15日 ㉓ 米国(US) ㉔ 441981

⑲ 発 明 者 ジーン・マイケル・ブライト アメリカ合衆国コネチカット州グロトン、タイラー・アベニュー 329

⑳ 出 願 人 ファイザー・インコーポレーテッド アメリカ合衆国ニューヨーク州ニューヨーク市イースト・フォーティセカンド・ストリート 235

㉑ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外3名

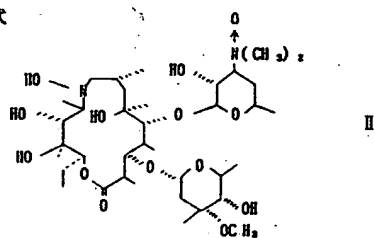
明 細 書

1. (発明の名称)

N-メチル11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンA製造用中間体

2. (特許請求の範囲)

式



の化合物。

3. (発明の詳細な説明)

発明の背景技術

本発明は抗菌剤として有益な、11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAのN-メチル誘導体の製造用中間体に関連している。

エリスロマイシンAは発酵により生産されるマクロライド系抗生物質で米国特許第2,653,899に記載されている。その生物学的および/または薬

力学的性質を改良しようとエリスロマイシンAの多くの誘導体が製造されてきた。抗生物質年報、1953-1954, Proc. Symposium Antibiotics (Washington, D.C) 500-513 および514-521 ページにはモノおよびジカルボン酸とのエリスロマイシンAエステルが報告されている。米国特許第3,417,077 には、エリスロマイシンAおよび炭酸エチレンの反応生成物であるエリスロマイシンAの環状炭酸エステルは活性な抗菌剤である事が記載されている。

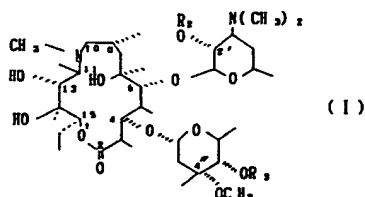
1982年5月4日に公布された米国特許第4,328,334 には、抗菌性を持つ11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンA、ある種のそのN-アシルおよびN-(4-置換ベンゼンスルホニル)誘導体、およびその製造方法が記載されている。

3級アミノ基を含む化合物の1級および/または2級アミノ基のアルキル化は一般に複雑である。しかしながら、そのような化合物は3級アミノ基をアルキル化に先立ちN-オキシドに変換する事

により保護するのが常法である(Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., N.Y., 1981, pg. 281).

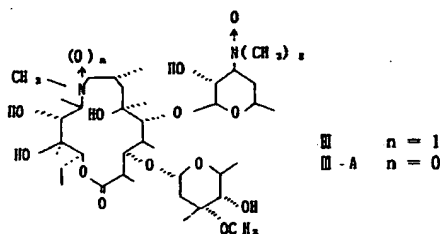
発明の概要

11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAのN-メチル誘導体およびその2-, 4'-および/または2-, 4'-アセチル、プロピオニルおよび3-カルボエトキシプロピオニル誘導体はグラム陽性およびグラム陰性細菌に対し効的な抗菌剤である事が見い出されている。その化合物は次式I



(式中、R₂は水素、炭素原子数2から3のアルカノイルまたは3-カルボエトキシプロピオニルであり；およびR₃は水素、炭素原子数2から

構造式IIの化合物は同様にN-ヒドロキシ-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAN'-オキシド("N'-オキシド"という術語はデソサミニル部分のジメチルアミノ基上のオキシド形成を表す)と命名される。式IIの化合物の次の段階の中間体として構造式IIIの化合物がある。



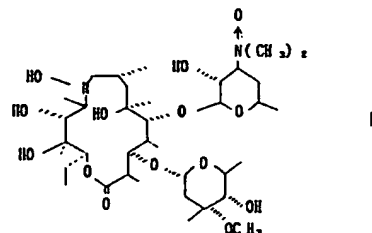
このアルキル化された構造はN-メチル-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンビスN-オキシドと命名され相当する式IIの化合物から得られる。ここで、上記構造式IIIはジアステレオマーを含む事を意味する。

上記において別の命名法を使用したので下記の構造式IVの親化合物は9-デオキソ-9a-アザ-

3のアルカノイルまたは3-カルボエトキシプロピオニルである)

の構造式を持つ。

本発明は式Iの化合物を製造するための構造式IIの中間体に関する：



前述の構造式Iの化合物はN-メチル-11-アザ-4-O-(L-クラジノシル)-6-O-(D-デソサミニル)-15-エチル-7,13,14-トリヒドロキシ-3,5,7,9,12,14-ヘキサメチルオキサシクロペンタデカン-2-オンと命名される。しかしながら、簡便のためここでは11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAのN-メチル誘導体(米国特許第4,328,334で使用した命名法)として表す。

9a-ホモエリスロマイシンAと命名できる。この方式を用いるとR¹およびR²が各々水素である構造式Iの化合物は9-デオキソ-9a-メチル-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンAと命名される。

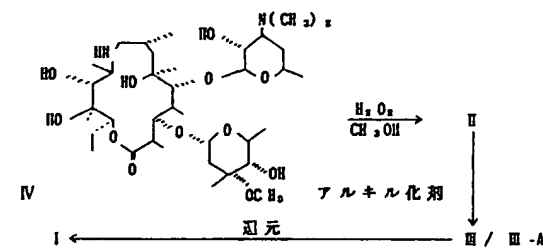
構造式Iの化合物およびその医薬として適当な酸付加塩はグラム陽性微生物(例えば黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)および化膿連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*))、およびグラム陰性微生物(例えば、バクトウレラ・ムルツク(*Pasturella multocita*)およびナイセリアシッカ(*Neisseria sicca*))に対して効果的な抗菌剤である。更に、イン・ビトロでヘモフィルス(*Haemophilus*)に対し有意な活性を示す。イン・ビトロでのヘモフィルス(*Haemophilus*)に対する活性はエリスロマイシンAおよび11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAよりN-メチル誘導体(構造式I、R₂=R₃=H)が優れている。

意外で期待されなかった事であるが、N-メチル誘導体(構造式I)はグラム陽性およびグラム

陸性微生物に対し経口での活性を示した。11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAは実用的なインビボでの経口活性を示さないのに対し、相造式I ($R_1=R_2=R$)のN-メチル誘導体は有意なインビボ経口活性を示した。

発明の詳細な記述

11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAのN-メチル誘導体(相造式I)は11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンA(相造式IV)より以下の反応経路により製造される:



11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAの酸化は反応不活性溶媒中(即ち、

1.0 モルから約35モルの酸化剤を使用する。実際には節約のために上記制限的反応のモル当り約5から15モルの酸化剤を使用する。その有用性のため、過酸化水素が酸化剤として良好である。相造式IIのアミノオキシドは過剰の酸化剤の除去または分解後、抽出により単離される。

そのように生成する相造式IIのアミノオキシドは続いて反応不活性溶媒中酸受容体の存在下、ヨウ化または臭化メチルの様な適当なアルキル化剤と反応させアルキル化する。この段階で有益な代表的な反応不活性溶媒はメチレンクロリド、クロロホルム、テトラヒドロフランおよびトルエンである。適した酸受容体はアルカリ金属水酸化物および炭酸塩の様な無塩基および例えば2,6-ルチジンの様な立体障害を受けたアミン塩基であり、上記物質は少くとも用いたアルキル化剤と化学量論的に同じ量使用する。

アルキル化剤は一般的にアミノオキシド反応物と等モルから100%過剰の範囲で用いる。

ヨウ化メチルをアルキル化剤として使用した時、

反応条件下、反応物および生成物と反応せず、好ましくない物質を生成しない溶媒)、過酸化水素または過酢酸、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、過マレイン酸および過フタル酸の如き過酸を酸化剤として使用して実施する。

溶媒の選択は一部分は用いる酸化剤に依存する。過酸化水素または過酢酸の如き水溶性酸化剤の使用の際は水と混和する溶媒を用うべきである。例えば過安息香酸またはm-クロロ過安息香酸の様な水に難溶性の酸化剤を使用する時は、反応混合物を単一相に保つ為に、水性反応混合物は一般的に避ける。

後者の酸化剤の使用に適した溶媒はメチレンクロリド、クロロホルム例えばジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類である。

酸化は室温で実施する; 約18°-25℃、反応時間は24時間まで。11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンA(制限的反應物)の最高の変換を現実にする為過剰の酸化剤を使用する。一般的に上記制限的反應物1モル当り、約

アルキル化反応は都合のよい事に室温で実施される。臭化メチルによるアルキル化は室温では緩慢であり、数日の長い反応時間を必要とする。臭化メチルを使用する時は高い温度(例えば約120℃まで)が反応促進のため良好である。

反応不活性溶媒中、上で列挙した無塩基の存在下ジメチル硫酸を用いる別のアルキル化の方法もある。ジメチル硫酸を用いる反応条件は上記ハロゲン化メチルのために記載した条件と類似している。

相造式IIの化合物のアルキル化により生成する中間生成物は、もし望むなら、反応混合物を蒸発させ、続いてそれから無塩基を除去する為に水で洗浄するなどの通常の過程により単離される。上記中間体の還元生成物(相造式I)もまた抽出などの常法により単離される。

IVの酸化により生じる粗生成物のアルキル化により2つの生成物が得られる事が見い出された; N-メチル-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAビス-N-オキシド(III)

同定された式Ⅲの化合物；およびデソサミニル窒素がオキシド化されたモノオキシド(Ⅲ-A)。上記化合物はここではN-メチル-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAデソサミニル-N-オキシドで表わす。

上に記載した中間体は上記反応経路の次の段階で使用する前に精製する必要はない。それらはそれぞれの反応混合物から分離された粗生成物の形で使用できる。便利性および経済性の観点から中間体は一般には本発明の工程で使用する前に精製はしない。

反応経路の第3のそして最後の段階は還元工程であり、アルキル化反応の粗生成物または個々に精製したアルキル化モノーおよびビス-オキシド(Ⅲ-AおよびⅢ)を触媒的または化学的に実施する。接触還元は室温で(例えば18-25℃)、反応不活性溶媒中約1から約70の水素圧下実施する。もし望むなら、より高い温度、高圧を使用できるが、何ら利点はない。

適した触媒は貴金属触媒であり、良好なのは酸

化物の様なある種の塩が保持されているものである。代表的な触媒はpd/c, ph/c, pl0; およびラネーニッケルである。触媒の基質に対する比は重大な事ではない、しかし一般的には1:1から1:2の範囲である。

還元工程の典型的な溶媒はC₁₋₄アルコール(特にエタノール)、酢酸エチルおよびエーテル類(例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン)である。

上に記載した不均一系の接触還元に加え、例えばウイルキンソン触媒として知られているトリス(トリフェニルホスフィン)クロロロジウム(1)の様な均一系触媒も使用する事ができる。上記の反応に適した溶媒は不均一系触媒工程に関連して上に列挙した溶媒であり、それに均一な触媒は溶解する。均一な触媒の濃度は重大な事ではないが、経済性の理由から一般には基質に基づいて約0.01から10モル重量パーセントの水率に保つ。

水素圧も重大な事ではない、しかし都合よくいうに一般には約1から約70気圧の範囲である。

上記不均一および均一触媒の議論において、使用される触媒の塩は一般的にはこの術語の通常の使用における“触媒的”とは考えられない。しかし、その存在なしでは少ししかまたは全く反応が起きないので触媒的と考えられる。

接触還元(不均一系または均一系)の温度は重大な事ではない、しかし約20℃から約100℃まで変化できる。良好な温度範囲は20℃から80℃である。

アルキル化アミンオキシド(Ⅲ-AおよびⅢ)の化学還元は水系化ホウ素ナトリウム、水系化シアノホウ素ナトリウム、ビリジン-SO₂/ヨウ化カリウムまたは亜鉛/水酢酸のような金属水系化合物により達成される。

R₂および/またはR₃がアルカノイルである式Iの化合物はJonesら(J. Med. Chem. 15 631 (1972))およびBanaszekら(Recy. Chem. 43, 763 (1969))により記載された標準的なアシル化法により都合よく製造される。Z-およびZ'-水酸基はビリジン中適当な酸無水物(例えば(R₂CO)₂O)

によりアシル化される。Z、Z'-エステルのメタノールによる加溶媒分解によりZ'-エステルを生じる。

混合エステル(例えばZ'-アセチル-Z'-プロピオニル)の形成はZ'-エステル(R₂=プロピオニル)を反応不活性溶媒中、炭酸カリウムの存在下、Jonesら(上記文献)により記述された混合エステルの製法に従い、無水酢酸でアシル化する事により容易に達成される。

球形または楕円形の形(球菌)の種々のグラム陽性微生物およびある種のグラム陰性微生物は式Iの化合物に感応性がある。そのインビトロ活性は通常の2倍系列希釈技術を用い臨心懸濁培養液中での種々の微生物に対するインビトロ試験により容易に示される。そのインビトロ活性により、軟膏、クリームおよびその類似物の形で局所塗布、殺菌用(例えば病室用具)；および工業的抗細菌剤(例えば、水処理、スライム形成抑制、塗料および木の保存などに有益である。

インビトロでの使用の為(例えば局所塗布)

には、野菜または植物油または攪化クリームなどのような医薬として適当な担体と化合物の選択的生成物がしばしば都合がよい。同様に、それを水、アルコール、グリコールまたはそれらの混合物または他の医薬として適当な不活性な媒体のような液状担体または溶媒に溶解または分散する；媒体は活性成分に有害な効果を与えないもの。そのような目的には、一般的に活性成分の用いる濃度は全組成物の重量に基づいて、約0.01パーセントから10パーセントが受け入れられている。

更に、式1の多くの化合物はイン ビボで経口のおよび/ または非経口的経路で動物（人間を含む）に投与し、グラム陽性およびある種のグラム陰性微生物に活性であった。それらのイン ビボ活性は微生物の感受性を考えればより限定されるので、実質的に同一の重量のマウスを検定微生物で感染させ、続いてそれに検定化合物を経口的または皮下的に投与して治療する通常の方法により決定する。実際、マウス（例えば10）にLD₅₀。

（100 %死を起こすのに必要な最低の微生物の濃

ール、ソルビトール）のような非水溶液の両方である。更に、投与前に即座に溶液を凝固するための適した組成物を都合よく作れる。そのような組成物は液体希釈液（例えば、プロピレングリコール、炭酸ジエチル、グリセロール、ソルビトールその他）、緩衝剤、ヒアルロニダーゼ、局所麻酔薬および無機塩を含み、目的の薬理学的性質を与えてある。これらの化合物は、固体希釈剤、水性媒体剤、カプセルの形での無毒性有機溶剤、錠剤、甘味入り錠剤、トローチ、乾燥混合物、懸濁液、溶液、チンキおよび非経口的溶液または懸濁液などの種々の医薬として適当な不活性担体と組み合わせてもよい。一般に、総組成物の約0.5パーセントから約90パーセントの総重量範囲の種々の投与形で化合物を用いる。

ここに示す実施例では、最高の量の生成した生成物の回収または生成物の収率の最適化の努力はなされていない。実施例は単に、方法およびそれにより得られる生成物の例示のためである。

実施例 1

度）を約1から10倍に希釈した適当な培養液を胸腔内接種する。対照試験を同時に行い、検定微生物の毒性の可能な変化をチェックのため、マウスに低い希釈の接種材料を与える。検定化合物を接種して0.5時間後に投与し、4、24および48時間後に繰り返す。最後の処置後4日間生存マウスを維持し、生存数を記録する。

イン ビボで使用した時、これらの新しい化合物は経口的または非経口的（皮下または筋肉内注射）に、1日当り、約1 mg/kgから約200 mg/kg体重の投与量で投与する。好ましい投与量の範囲は1日当り約5 mg/kgから約100 mg/kg体重であり、良好であるのは1日当り約5 mg/kgから約50 mg/kg体重の範囲である。非経口的注射に適した媒体剤は水、生理食塩液、等張デキストロース、リンガル液のような水溶液または、野菜起源の脂肪油（綿実油、ピーナツ油、トウモロコシ油、ごま油）、ジメチルスルホキシドおよび治療効率を妨害せず、使用量または比率では毒性のない他の非水媒体剤（グリセロール、プロピレン グリコ

N-ヒドロキシ-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAN'-オキシド (式II)

11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンA (10.0g) を40ccのメタノールに溶解した溶液に、総計で50ccの30% 過酸化水素水溶液を攪拌しながら5-10分以上かけて滴下する。室温で終夜攪拌後、反応混合物を氷(200g)、酢酸エチル(200cc) および水(100cc) の攪拌しているスラリー上に注ぐ。過剰の過酸化水素は飽和亜硫酸ナトリウム水溶液をでんぷん-ヨウ素試験が陰性を示すまで注意深く滴下する。層を分離し、水層は2度200 ccずつの酢酸エチルで洗浄する。3つの有機抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発させると粗N-ヒドロキシ-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAN'-オキシドを無色あわ状物として得る(8.6g)。

粗生成物は以下に記載する製造工程での使用には十分であるが、精製はメチレンクロリド：メタ

ノール：塩水酸化アンモニウム系(12:1:0.1)を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に達成される。カラムの進行状況はシリカゲルプレート上メチレンクロリド：メタノール：塩水酸化アンモニウム(9:1:0.1)の系を用いる薄層クロマトグラフィーにより追う。プレートはバニリンスプレー(エタノール(50 ml):85% H_3PO_4 (50 ml):バニリン(1.0g))指示薬で熱をかけ発色させる。 1H NMR(CDC Cl_3) デルタ 3.21(6H, s, $(CH_2)_2-N \rightarrow O$)、3.39(3H, s, クラジノース CH_2O-)。MS:主ピークが m/e 576(デソサミンフラグメンテーションからのイオン)、418(アグリコンイオン $^+$ 、両方の糖)。両方のピークはアグリコン中の $-N-OH$ 部分に特徴的である。

同様に、しかし過酸化水素を等量の過酢酸に置換しても同じ化合物が生成する。

参考例 1

N-メチル-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAビス-N-オキシド(式Ⅲ)

1H NMR(容量)で“フラッシュ技術”に溶出する。薄層クロマトグラフィー(TLC 展開系:メチレンクロリド:メタノール:塩水酸化アンモニウム=6:1:0.1;バニリン:85% H_3PO_4 :エタノールスプレー指示薬を用いシリカゲルプレートを加熱)により純粋なビス-N-オキシドである事が示された10mlずつの分画を合わせる。1グラムの粗生成物から、128 mgの純粋なビス-N-オキシドを得る。 1H NMR(CDC Cl_3) デルタ 3.20(9H, 巾広s, アグリコン $CH_2-N \rightarrow O$ および $(CH_2)_2-N \rightarrow O$)、3.39(3H, s, クラジノース CH_2O-)。MS: m/e 461 および 431、415(これら2つのピークはアグリコン-N-オキシドに特徴的である)、159(クラジノース-脱アグリコンフラグメント)、115(デソサミン-N-オキシド脱アグリコンフラグメント)。

上に記載したクロマトグラフの方法により第2のより極性の小さい生成物も粗生成物より得る:N-メチル-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAデソサミニル-N-オキシド(246mg)。

N-ヒドロキシ-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAN'-オキシド(4.83g)、メチレンクロリド(100ml)および固体無水炭酸カリウム(69.7g)の混合物を攪拌し、室温下15.7ml(35.8g)のヨードメタンを2分以上かけて滴下する。混合物は室温下、室温で3.5時間攪拌し、生成する固体を濾過により回収する。濾過したケーキ状物をメチレンクロリド(250ml)で洗浄し、濾液および洗液を合わせ、水(300ml)を加え、激しく混合物を攪拌しながらpHを11に調整する。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮すると粗生成物を無色あわ状物として得る(4.36g)。

粗生成物は以下に記載する精造工程での使用には十分であるが、精製は“フラッシュ”シリカゲルクロマトグラフィーとして知られている普通の技術により容易に達成され、(H. Clark Stillら, J. Org. Chem., 43, 2923(1978))、230-400メッシュのシリカゲル(シリカゲル/粗物質は重量で約45/1)を利用し、アセトン/メタノール-

1H NMR(CDC Cl_3) デルタ 2.30(3H, s, アグリコン CH_2-N)、3.18(6H, s, $(CH_2)_2-N \rightarrow O$)、3.37(3H, s, クラジノース CH_2O-)。MS: 主ピークは m/e 461、156、115。

参考例 2

N-メチル-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンA

参考例1の粗生成物を(N-メチル-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAデソサミニル-N-オキシドおよびN-メチル-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAビス-N-オキシドから成る(4.36g))150 mlの無水エタノールに溶解し、パールの装置中(3.52 kg/ cm^2 ; 8.0g 10%パラジウム炭素担体; 室温)1.25時間水素添加する。担体を除去し、濾液を蒸発乾燥して無色あわ状物を得る(4.3g)。粗生成物はメチレンクロリド(100ml)に溶解し、水(100ml)と攪拌し、その間混合物のpHは8.8に調整する。有機層および水層を分離する。水層はその後50mlのメチレンクロリドで2度抽出する。3つ

の有機抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固して無色あわ状物を得る(3.0g)。すべての試料を11mlの暖かいエタノールに溶解し、溶液がわずかに濁るまで水を加える。一夜放置すると1.6gの表題生成物が溶液から結晶化する：

m.p. 136℃(分解)。同じ方法で再結晶すると融点が142℃(分解)に上がる。

$^1\text{Hnmr}$ (CDC Cl_3) デルタ2.31 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$), 2.34 (3H, s, アグリコン $\text{CH}_3\text{-N-}$); $^{13}\text{Cnmr}$ (CDC Cl_3 , $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ 内部標準) ppm 178.3(ラクトン, C=O), 102.9 および94.8(C-3, C-5), 41.6(アグリコン $\text{CH}_3\text{-N-}$) 40.3 ($(\text{CH}_2)_2\text{-N-}$); MS: m/e 590, 432, 158。

参考例 3

N-メチル-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンA

参考例1の精製したN-メチル-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンAビス-N-オキシド(20 mg)を実施例3の方法により水素添加する。メチレンクロリド：メタノー

ル：濃水酸化アンモニウム(9:1:0.1)の系で展開し、指示薬としてバニリンスプレイを使用しシリカゲルプレートを加熱する薄層クロマトグラフィーは、単一の均一な生成物である事を示している。その $^1\text{Hnmr}$ およびTLC R_f 値は実施例3の生成物と同一であった。収率：60%。

代理人 弁理士 湯 浅 森



(外3名)